# Die bisherige Entwicklung der Chininbehandlung der Malaria.

Inaugural-Dissertation

zur

**Erlangung der Doktorwürde**

einer

**Hohen Medizinischen Fakultät**

der

**Friedrich-Alexander-Universität Erlangen**

vorgelegt von

**Shui-Cheng Sun**

aus Wukiang, China.

Tag der mündlichen Prüfung: 3. 8. 1938.

1938

Buchdruckerei Karl Döres, Erlangen, Jägerstraße 3

1938/204

Referent: Herr Professor Dr. Hermann Königer.
Dekan: Herr Professor Dr. Richard Greving.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

## Die bisherige Entwicklung der Chininbehandlung der Malaria.

Das Wechselfieber war schon den Aerzten des Altertums bekannt; aber erst nach Einführung der Chinarinde von Peru nach Spanien (1640) trat es in den Mittelpunkt des ärztlichen Interesses. Jahrzehntelang wurde die Wirksamkeit und die praktische Brauchbarkeit des neuen Mittels heftig umstritten. Erst nachdem man auf die Anregung des englischen Apothekers Talbor zur Anwendung größerer Dosen und auf die Empfehlung von Sydenham zur Darreichung des Mittels in den fieberfreien Zwischenzeiten übergegangen war, wurde die Sicherheit des Erfolges so erhöht, daß die zunehmende Anerkennung des Heilmittels nicht mehr aufzuhalten war. Besonderes Verdienst hat sich darum der Italiener Torti erworben.

Im Anfang des 19. Jahrhunderts war es die allgemeine Ansicht der Forscher, daß aus Pflanzen nur neutrale und saure Stoffe gewonnen werden könnten, nicht dagegen basische; daher war es eine aufsehenerregende Entdeckung des Apothekers Sestürner (1817), aus Opium eine Base, nämlich das Morphium, zu isolieren. Diese Entdeckung wiederum veranlaßte manche Forscher, die Chinarinde auf solche Basen hin zu untersuchen. So fanden die französischen Chemiker Pelletier und Caventon im Jahre 1820 das Chinin, ein Alkaloid, als wichtigsten Bestandteil der Chinarinde.

Auf Grund der ausgedehnten klinischen Erprobung hatte sich schon frühzeitig gezeigt, daß die Chinarinde bei Wechselfieber vornehmlich durch ihren Alkaloidgehalt wirkt. So wurde das Chinin denn auch zur Behandlung der verschiedenartigsten fieberhaften Erkrankungen herangezogen. Aber die ätiotrope Wirkung den einzelnen Protozoen und Bakterien gegenüber ist sehr verschieden stark. Morgenroth und seine Mitarbeiter (Levy, Kaufmann, Russo, Bunke u. a.) haben die Wirksamkeit zahlreicher Glieder der Chiningruppe gegen Krankheitserreger in vitro und vivo untersucht. Bei der Mehrzahl der Infektionskrankheiten wurden die Chinaalkaloide nur wenig wirksam befunden. Außer der Malaria sind es hauptsächlich der Keuchhusten, die Grippe und besonders die durch Pneumokokken verursachten Krankheitsprozesse, für deren Behandlung das Chinin eine gewisse Bedeutung gewonnen hat.

Die hervorragende und allgemein anerkannte Wirkung auf Malariakranke ist seit Laveran's Entdeckung des Malariaparasiten im Jahre 1880 sowohl von ihm selbst, als auch von anderen Forschern (Hallier, Binz u. a.) von neuem studiert worden. Durch deren Untersuchungen stellte sich eine verschiedenartige Wirkungsweise des Chinins heraus, die sowohl durch die individuelle Disposition, als auch durch die einzelnen Arten des Malariaparasiten bedingt ist.

Eine besondere individuelle Disposition bringt es mit sich, daß bei manchen Menschen nach Chinineinnahme keine oder nur geringgradige klinisch erfaßbare Wirkungen auftreten, wenn auch zweifellos völlige Resorption des Chinins stattgefunden hat. Bei anderen Kranken dagegen machen sich Chinin-Nebenwirkungen schon bei therapeutischen Dosen von 1,0 gr. bemerkbar.

Bei der Feststellung der Chininwirkung auf die Malariaparasiten im Körper zeigt sich, daß die reifen Teilformen und die jüngsten bis zu den halberwachsenen Parasiten unter dem Einfluß von Chinin am schnellsten aus dem Blut verschwinden. Ob die namentlich bei den älteren Parasiten als „Chininformen" beschriebene Veränderung wirklich auf einer direkten Chininwirkung beruht, müssen wir dahingestellt sein lassen. Sie werden nur außerordentlich selten beobachtet.

Am widerstandsfähigsten sind die ausgebildeten Gameten; sie werden kaum beeinflußt.

Ob diese Wirkung des Chinins auf Malariaparasiten durch direkten Angriff des Chinins auf die Parasiten oder auf einem Umwege zustande kommt, wissen wir immer noch nicht bestimmt. Es sprechen wichtige Tatsachen für eine indirekte Wirkung.

Bei der bestehenden Unklarheit über das Zustandekommen der Chininwirkung ist es erklärlich, daß die Anwendungsweise des Chinins bei Malaria immer noch sehr verschieden ist; die beste Methode ist wahrscheinlich noch nicht gefunden. Deswegen habe ich auf Anregung von Herrn Professor Königer die Aufgabe übernommen, das vorliegende Schrifttum einer nochmaligen kritischen Durchsicht zu unterziehen, um daraus festzustellen, welche Methoden der Chininanwendung bei der Malaria wirklich ausreichend erprobt sind, welche Methoden sich verhältnismäßig gut bewährt haben und welche Methoden sozusagen noch offenstehen, d. h. noch eingehender Prüfung harren.

Ich beginne mit einem kurzen geschichtlichen Rückblick.

Im Jahre 1867 sagte Köhler (in der 3. Auflage des Handbuches der speziellen Therapie), daß man zu einer allgemeinen Gebrauchsweise des schwefelsauren Chinins bei der Malaria noch nicht gekommen ist. „Es herrschen Abweichungen in allen

Stücken, sowohl was das Präparat, wie die Form der Verordnung, die Größe, die Häufigkeit und die Zeit der Gaben und das Verhalten nach Ausbleiben eines Anfalles betrifft."

Aehnliches könnte man auch von der Gegenwart behaupten: in den inzwischen vergangenen 70 Jahren hat sich die Lage nicht mehr wesentlich geändert.

Damals (1867) galten hauptsächlich zwei Methoden. So unterscheidet Köhler:

1. Die Anwendung einzelner und großer Gaben.

Man glaubt, China und Chinin wirken in größerer Menge auf einmal stärker, und man nimmt lästige Nebenwirkungen dafür in Kauf. Diese Methode ist die älteste, wie sie von den Jesuiten eingeführt, von Werlhoff verwendet und nach der Entdeckung des Chinins von Double, Chomel und Bretonnau fortgeführt wurde.

2. Das bis 1849 in Deutschland üblichste, jetzt aber zurückgedrängte Verfahren, der gleichmäßige Gebrauch kleiner Gaben, die über die ganze Zeit der Fieberfreiheit ein- bis zweistündlich verteilt werden.

Es ist im Grunde genommen die Fortsetzung des Verfahrens von Sydenham und Morton; es hat aber den Nachteil, daß es die Anfälle zunächst nur mäßig und erst später tilgt, und verbraucht dadurch verhältnismäßig viel Chinin (im Mittel 40—60 gr.).

Bei der Durchsicht des einschlägigen Schrifttums treffen wir immer wieder auf diese beiden Hauptmethoden der Chininanwendung; ich will sie daher der folgenden Darstellung zugrunde legen.

## I. Die Verwendung einmaliger großer oder zweimaliger, nur wenig kleinerer Tagesgaben.

A. F. Chomel hat zum ersten Male im Jahre 1821 das chininschwefelsaure Salz an Stelle der Chinarinde beim Wechselfieber verwendet. Er hat es genau so verordnet, wie es vordem bei der Chinarinde geschehen war. Für die Behandlung des Wechselfiebers stellte er die Forderung auf: „In jedem Falle muß die Gabe der Heftigkeit der Krankheit, ihrem schnellen Verlaufe, der Dauer und der Konstitution des Individuums angemessen sein." Bei Erwachsenen gab er 2 Quäntchen (1,6 gr.) als schwache — bis zu $1\,^1/_2$ Unzen als stärkste Gabe ein oder zwei Male in der fieberfreien Zeit. Er empfahl mit 2 Quäntchen anzufangen und dann, „falls die Krankheit widersteht", die Dosis zu erhöhen.

Mit dieser Anwendung des neuen Mittels konnte Chomel ziemlich zufrieden sein. Von 13 Kranken wurden 10 geheilt, 2 sahen eine Verminderung der Anfälle, bei einem hatte das Mittel

keinen Erfolg. Unter den 10 Geheilten waren es 5 nach der ersten, 5 nach der zweiten Gabe.

Später haben besonders Maillot (Frankreich) und Pfeufer (Deutschland) demselben Verfahren wieder Geltung verschafft; Pfeufer reichte seine Gabe ganz (10 Gran Chininsulf.) 10 Stunden vor der Wiederkehr des Anfalles; das Abschneiden der Anfälle gelingt damit sicherer und rascher. Die Dosis von 10 Gran ist nach Pfeufer im allgemeinen bei reinem Wechselfieber zur Heilung hinreichend und wird gewöhnlich gut vertragen, ohne lästige Nebenwirkung auszulösen. Auch Pauli erklärte Dosen von 10—12 Gran für notwendig. Für die Verwendung noch größerer (1—2 gr. Chinin) Gaben traten 1845 die Franzosen Bretonneau und Piorry ein. Nach ihrer Ansicht sind die Dosen erst dann voll wirksam, wenn sie auch lästige Nebenwirkungen hervorrufen.

Zur Behandlung der Fieberanfälle der Malariakranken empfahl Niemeyer nur symptomatische Linderungsmittel. Während der fieberfreien Zeit dagegen hat die Behandlung die Aufgabe, die Wiederkehr der Anfälle durch Darreichung von Chinin zu verhüten. Nach Maillot's und Pfeufer's Empfehlung bevorzugt auch Niemeyer die Verordnung des Chinins in einer einzelnen etwas größeren Dosis, an Stelle der vorher üblichen kleinen verteilten Dosen. Bei Erwachsenen genügt in der Regel die einmalige Gabe von 10 Gran Chinin-sulf., um die Anfälle zu kupieren, einige Stunden vor dem erwarteten Anfall; für Kinder genügen 5 gr. Nur wenn die größeren Dosen Chinin erbrochen werden, sind kleine wiederholte Gaben angezeigt: alle 2 Stunden 2 gr. bis zu 12—15 Gran = 0,72 bis 0,9 gr.

In der 9. Auflage des gleichen Lehrbuches vom Jahr 1877 vertritt E. Seitz ungefähr den gleichen Standpunkt: Man reicht 5—6 Stunden vor dem Anfalle eine einmalige Dosis von 0,8—1,5 gr. bei Erwachsenen, oder in einstündigem Intervall 2 Dosen von der halben Stärke; bei Kindern, je nach Alter eine Einzeldosis von 0,2—0,6 gr. Nur bei Erbrechen der größeren Dosen alle 2 Stunden 0,1 gr. Chinin, bis 1 gr. verbraucht ist.

Zur Verhütung weiterer Anfälle gab er anfangs alle 8 Tage, später alle 14 Tage eine größere Chinindosis.

Köhler sieht als günstigste Zeit etwa 4 Stunden vor dem Anfall an; er hält das besser lösliche Chinin hydrochlor. für mindestens ebenso wirksam.

Im Jahre 1864 schlug Griesinger vor, daß in jedem Intermittenzfalle nicht nach derselben stehenden Formel Chinin gegeben werden darf. Gabe, Art und Zeit der Anwendung müssen sich im allgemeinen nach der Dauer der Krankheit, dem Grade der Milzschwellung, der Intensität und etwaigen Gefahr der Paroxysmen

richten, doch lassen sich für die einfachen Fälle, welche die sehr große Mehrzahl bilden, allgemein anwendbare Regeln geben. Er kann nach der Erfahrung mehrerer hundert Fälle in jeder Beziehung dem Verfahren, das schon von Doublè, Chomel, Maillot und Pfeufer als wertvoll bestätigt worden ist, beistimmen, nur eine oder wenige relativ große Dosen (10 Gran) zu geben; Kindern von 4—6 Jahren gab er 3—5, von 10—14 Jahren 6—7 Gran. An einem der nächsten Tage nach Aufhören der Anfälle verabreichte er nochmal eine Gabe von 10 Gran; bleibt der Kranke noch weiter in seiner Beobachtung, nach wenigen Tagen noch eine solche. Bei den hier nicht so seltenen Recidiven ließ er Chinin längere Zeit fortbrauchen. Bleibt eine ursprünglich starke Milzschwellung nach einigen Tagen noch auf einem mittleren Stande der Vergrößerung, so fand er es zweckmäßig, die halbe oder ganze Gabe wieder auf einmal zu verabfolgen, überhaupt die Wiederholung der Gaben und ihre Größe ebenso sehr nach dem Stande der Milz, als nach den Fiebersymptomen zu bestimmen.

Das Chinin wird in den gewöhnlichen Fällen bloß in der Apyrexie gegeben, besser schon einige Zeit vorher als unmittelbar vor dem Anfall, bei kurzem Rhythmus sogleich nach Beendigung eines Paroxysmus (5 Stunden vor dem erwarteten Anfall). Aber bei den perniziösen Fiebern und in den fast anhaltenden Formen kann man nicht auf den Eintritt von Intermissionen warten.

Diese Anwendungsweise hat den Vorzug größerer Schnelligkeit, Sicherheit und Wohlfeilheit vor dem Gebrauch des Chinins in vielen kleineren, verzettelten Gaben; letztere machen die Anfälle kürzer und schwächer, sistieren sie aber zu spät und zuweilen gar nicht.

In Ziemssens Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie verwirft Hortz (Amsterdam) im Jahre 1874 die früher gebräuchliche Verordnung des Chinins in zweistündlichen kleinen Dosen von 0,12 gr. vollständig, weil dadurch oft die Apyrexie ausgefüllt wird, ohne daß der Kranke eine hinreichende Chininmenge erhält. Es kommt dabei nicht selten vor, daß die kleinen Gaben die Anfälle nur kürzer und schwächer machen und trotz monatelanger Anwendung keinen vollen Erfolg erzielen, während einige große Dosen das Fieber sofort beseitigen. Auch Hortz bevorzugt daher die von Maillot und später von Pfeufer empfohlene Anwendung einer Einzeldose von 0,6—1,5 oder zweimaliger Dosen von 0,5-0,8 gr., wovon die letzte Dosis 5—6 Stunden vor dem Anfall zu nehmen ist. Zur Verhütung von Recidiven gibt H. gewöhnlich abends und morgens Erwachsenen 0,3—0,4 gr., Kindern 0,15 gr.; bei den perniciösen Wechselfiebern pro die 2 oder 3 Dosen von 1 gr.

In den Jahren 1891—1896 hat R. Koch 486 Malariakranke

behandelt und auf Grund seiner Erfahrungen eine eigene Anwendungsweise des Chinins gegen Wechselfieber aufgestellt. Er empfahl bei Erwachsenen nur volle Grammdosen auf einmal zu geben, aber im allgemeinen nicht mehr als eine Dosis täglich, bei Kindern dem Alter entsprechend geringere Dosen. Man beginnt mit dem Chinin in der fieberfreien Zeit, 4—6 Stunden vor dem voraussichtlichen Eintritt des nächsten Fieberanfalls, oder wenn der nicht genauer zu bestimmen ist, wie z. B. beim Tropicafieber, möglichst bald nach dem Abklingen des gerade beobachteten Fieberanfalls. Die Dosierung muß 6—7 Tage fortgesetzt werden. Darauf läßt man in der Chinindarreichung Pausen eintreten. Zuerst pausiert man 3 Tage, dann 4 Tage, dann 5 und endlich 7 Tage, zwischen diesen Pausen wurden immer je 2 Chinintage zu 1 gr. eingeschoben. Die Notwendigkeit dieser Chinin-Nachbehandlung wurde von R. Koch besonders betont. Durch diese Chinin-Nachbehandlung wird eine schnellere und gründlichere Rekonvaleszenz gesichert, als es durch fortlaufende Gaben erzielt werden kann. Aber es hat wenig Zweck, länger als 6 Wochen Chinin zu geben; denn die Recidive treten doch mitunter auf, auch nach längerer Behandlung. Versuche, die Koch mit niedrigeren Chinindosen machte, fielen ungünstig aus. So gab er 0,5 gr. täglich oder jeden 3. Tag, und zwar morgens früh, jedoch ohne Erfolg; die Rückfälle wurden nicht verhindert.

Nach der soeben erwähnten Koch'schen Vorschrift wurden lange Zeit auch im Hamburger Seemannskrankenhaus und Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten die Malariakranken mit durchwegs gutem Erfolg behandelt. Nur in wenigen Fällen war mehr als zweimal 1,0 gr. Chinin nötig, um die Parasiten aus dem Blute zu entfernen. Nach der ersten Chininverabreichung trat der nächste Anfall in der Mehrzahl der Fälle noch auf, jedoch war er kürzer, die Temperatursteigerung geringer und der Schüttelfrost blieb aus. Der übernächste Anfall blieb dann meistenteils ebenfalls aus oder erreichte nur eine ganz geringe Höhe. Rückfälle traten nach der Entlassung nur in geringer Zahl auf. Man ging von der zutreffenden Voraussetzung aus, daß die Chininwirkung in erster Linie die frei im Blutserum sich aufhaltenden jungen Parasitenformen treffen und diese mit einem einmaligen starken Schlage vernichten sollen. So einfach dieser Augenblick bei Tertiana und Quartana zu bestimmen war — schon nach der Temperaturkurve ohne Zuhilfenahme mikroskopischer Beobachtung —, so schwer gestaltete sich die Wahl des richtigen Zeitpunktes für die wirksame Chiningabe bei der Tertiana, die bekanntlich zwar bei Erstlingsfiebern in typischer Kurve zu verlaufen pflegt, bei Recidiven aber häufig eine ganz atypische Temperaturkurve aufweist. Auch die mikroskopische Kontrolle läßt — wenigstens bei Recidiven — sehr häufig im Stich,

da gewöhnlich mehrere Phasen der Schizontenentwicklung nebeneinander im peripheren Blute angetroffen werden. Man war also darauf angewiesen, unter genauester Beobachtung des Temperaturverlaufes zu warten, bis derselbe in starkem Absinken begriffen war. Das Maß dieses Absinkens wurde verschieden verlangt; während einige bereits bei 38° den Zeitpunkt für die Chiningabe für gekommen ansahen, forderten andere, bis zum Absinken auf 37° zu warten. Gar nicht selten aber tat das Fieber dem Arzt nicht den Gefallen, bis zu dem geforderten Grade abzufallen, sondern beharrte tagelang auf einer Höhe, bei der man die Chiningabe für kontraindiziert erachtete. Man konnte dabei einerseits keine fieberstillende Wirkung erzielen und andererseits beschwor man mit unzeitiger Chininabgabe die Gefahr eines Schwarzwasserfiebers herauf. Ferner gab es früher nicht selten Fälle, bei denen die volle Grammdose nicht ohne einige Besorgnis vor schweren Nebenwirkungen und Intoxikationserscheinungen gegeben wurde; es gab auch solche Patienten, die Chinin in so großer Dosis zu nehmen sich hartnäckig weigerten, weil sie damit früher schlechte Erfahrungen gemacht hatten.

Diese Nachteile wurden von anderen, besonders von Celli in Italien hervorgehoben und sie bilden den Hauptgrund für eine Aenderung der Anwendungsweise, auf die ich unten zurückkommen werde.

Im Jahre 1899 schlug Mannaberg vor, statt 1 gr. 0,3—0,5 gr. Chinin hydrochlor. oder bihydrochlor. zu geben. Dieselbe Medikation wird nach etwa 4—5 Tagen wiederholt, auch wenn kein weiterer Anfall aufgetreten ist.

Um den Recidiven zuvorzukommen, gab er eine Woche nach dem letzten Anfall 2—3 Tage lang und zu derselben Tageszeit 2 Dosen zu 0,3—0,5 gr. Dasselbe wiederholte er noch 2—3 Male je eine Woche später.

Bei Kindern unter 6 Jahren vertrat er die Regel, pro Jahr 0,1 Chinin als Tagesdosis zu rechnen. Er gab also Kindern unter einem Jahr 0,05—0,1, solchen von 1—4 Jahren 0,1—0,4 Chinin pro die. Bei schweren Infektionen dürfen, ja müssen diese Dosen auf das Doppelte erhöht werden.

Kinder vertragen die subkutane Injektion ebenso gut wie Erwachsene.

Angesichts von chininrefraktären Fällen hat man nun im Jahre 1917 vielfach, wohl mit Recht, wieder in die alten Bahnen der Chinintherapie zurückgelenkt, unter Betonung des großen Wertes der schlagartig wirkenden Einzeldosen, der größeren Tagesdosen und der Wichtigkeit der chininfreien Intermissionen. So rät Ziemann bei allen Formen schwerer Tertiana, besonders aber bei

Quartana und der Tropica, den Kampf sofort nach Stellung der Diagnose mit mindestens 1 gr. Chinin zu beginnen, dann 14 Tage jeden 2. Tag, dann mindestens 2 Monate jeden 4. Tag, so daß 3 chininfreie Tage dazwischen liegen. Entsprechend der Idiosynkrasie gegen Chinin, der Konstitution, Beschäftigung des betreffenden Patienten, der Stärke und Hartnäckigkeit des vorausgegangenen Fiebers und der Dauer des weiteren Aufenthaltes in der betreffenden Fiebergegend, kann man die Nachbehandlung unter Umständen sogar noch verstärken und sogar jeden 3. und 4. Tag 1,0 gr. Chinin pro die geben oder die Dosen allmählich abschwächen bzw. verteilen. Die Frage der Nachbehandlung des Fiebers deckt sich im Malarialande selbst mit der Chininprophylaxe.

Handelt es sich um ein mikroskopisch festgestelltes Perniziosaerstlingsfieber, so ist es nach den früheren Darlegungen dringend zu empfehlen, sofort nach der Diagnose 1 gr. zu geben, um möglichst schnell therapeutisch zu wirken. Abends gibt Ziemann wiederum 1 gr. (bzw. die Dose auf 4 mal 0,5 gr. pro die verteilt), und so die nächsten 3 Tage fort. Oft schon vom 3., meist aber vom 4. Tage ab, wird man mit täglich 1,0 gr. bis zur völligen Entfieberung auskommen. Immer wieder ist dringend zu raten, in den ersten Tagen Bromkali in gleichen Dosen wie das Chinin zu geben, außerdem Morphium, um den Patienten über die starke Chinin- und Fieberwirkung hinweg zu helfen.

Erst ich hat Ziemann den Rat gegeben, die Dauer der Chininbehandlung vom Blutbild abhängig zu machen, falls man nicht auf Massenbehandlung angewiesen ist und individualisieren kann. Man soll das Chinin dann nur so lange weiter geben, bis das Blutbild der mononukleären Leukocyten mindestens 4 Wochen völlig normal geblieben ist.

H. F. Roll und R. Reitler traten im Jahre 1919 für die Verabreichung besonders großer Dosen ein: „Die Verhütung weiterer Anfälle gelingt sehr häufig durch eine einmalige kräftige Chinindose." Das Chinin wurde gegeben, wenn die Temperatur um 1° herabgegangen war, bei Malaria tropica sind zwei solche Dosen während des Beginnens der Intermission nötig. Als Normaldose gelten 2 gr. auf einmal genommen; bei großen schweren Patienten werden eventuell 2,5 bis höchstens 3 gr. und bei kleinen 1,5 gr. gegeben. Auch bei Frauen werden im allgemeinen 2 gr. und bei schwächlichen Individuen und während der Menstruation 1,5 gr. verabreicht. Ist der Anfall kupiert, so wird noch 4—5 Tage morgens nüchtern 1 gr. Chinin auf einmal genommen.

Die Methode besteht, streng genommen, in der Verhütung der dem ersten Anfall folgenden weiteren Fieberanfälle durch eine

massive Chinindose, welche zu bestimmter Zeit der Deferveszenz gegeben wird, und zwar dann, wenn die Körpertemperatur, nach Ueberschreiten der Akme, um 1 ⁰ (nicht weniger, aber auch nicht viel mehr) heruntergegangen ist. Dieser Zeitpunkt wird durch genaue, oft zu wiederholende Messung bestimmt.

Bei Malaria tropica, die zur Zeit nur vereinzelt vorkommt, wird das Chinin nach demselben Prinzip während des Beginnes der Intermission verabreicht, also nach der alten Lehre. Ist durch frühere Blutuntersuchung bei der Einlieferung des Kranken nicht bekannt, daß er an Tropica leidet, dann muß 2 mal die massive Chinindose verabreicht werden, da sie das erste Mal, während der Remission, nicht imstande ist, den Anfall zu kupieren, nur eine antipyretische Wirkung ausübt.

Ist bekannt, daß der Patient auf Chinin erbricht, dann werden die ganzen Mengen nicht auf einmal gegeben, sondern geteilt in 1—4 stündigen Abständen, so daß innerhalb einer Stunde 2 gr. verabreicht werden. Ist bekannt, daß der Patient mit heftigem Ohrensausen, Benommenheit und eventuellen Ohnmachtsanfällen auf Chinin reagiert, dann werden gleichzeitig mit der Erstgabe 2 gr. Natr. bromat. gegeben.

Nachdem Roll und Reitler eine Woche lang die später zu beschreibende Nocht'sche Methode angewandt hatten, griffen sie auf das von ihnen in den Tropen ausgeübte Verfahren zurück. Das Bild der Kranken auf der Abteilung wurde darnach ein weit ruhigeres und die Anfälle viel geringer. Während der 6 Monate haben sie bei fast tausend Fällen nicht ein einziges Mal irgendwelche Nachteile von der Verabreichung von selbst 3 gr. Chinin innerhalb weniger Stunden gesehen, auch nicht bei stark heruntergekommenen Individuen.

## II. Die fraktionierte Anwendung des Chinins in mehrfachen kleinen Tagesgaben.

Wie schon erwähnt, war bis zum Jahre 1849 in Deutschland die Anwendung des Chinins meist in der Form gleichmäßiger Verteilung kleiner Gaben üblich. Man gab während der Dauer der Fieberfreiheit bei Quartanafieber jede Stunde, bei Tertianafieber alle 2—3 Stunden 1—2 Gran (= 0,06—0,12 gr.) Chinin bis eine Stunde vor dem zu erwartenden Anfall. Bleibt der Anfall aus, wird das Mittel bis zur Zeit des nächsten Anfalls fortgebraucht.

Nach dem Bericht von M. Hasper war bis zum Jahre 1831 der einzige, welcher in tropischen Klimaten das Chinin systematisch erprobt hat, Dr. Joung in Ostindien. Er zog das Chinin besonders

bei solchen Kranken, die an Reizbarkeit des Magens litten, der Chinarinde vor. 8 Gran des schwefelsauren Chinins kommen nach seinen Beobachtungen an Wirksamkeit einer Unze Chinarinde gleich. Dosen von 2 Gran Chinin, 3—4 mal täglich gegeben, hält Joung gewöhnlich für hinlänglich; man soll nur solange mit dem Mittel fortfahren, bis das Fieber 2 mal ausgeblieben ist.

Hasper schloß sich diesem Urteil für die heißen Klimate an, glaubte aber, ebenso wie Clarus, in Deutschland mit noch kleineren Dosen auskommen zu können.

Die kleinen Dosen wurden im Jahre 1845 auch von dem deutschen Arzt Dr. Lindenberg gerühmt. Er gab pro Dosi nur etwa über 1 Gran, aber alle 2 Stunden eine Dosis bis zu einer Gesamtdosis von 10 Gran.

Auch C. Pfeuffer hat anfangs in der bisher üblichen Weise behandelt, d. h. er gab damals in der fieberfreien Zeit 16-20 Gran Chinin in Pulvern von 2—3 Gran 2 stündlich; manche Kranke genasen dabei rasch; da aber manche doch größere Dosen (von 1—10 Gran) erforderten, ging Pfeuffer später zu regelmäßiger Anwendung der größeren Dosen über.

Nachdem nun in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts die oben beschriebene Anwendung seltener aber größerer Gaben in Gebrauch gekommen war, bedeutete es anscheinend eine Rückkehr zu der ursprünglichen Anwendungsweise, als um die Jahrhundertwende sich wieder die Stimmen häuften, die für eine fortlaufende Anwendung des Chinins in geteilten Dosen eintraten, allerdings waren die Dosen doch durchweg etwas größer, als die früher üblich gewesenen.

Der Vorschlag zu einer Verteilung der Chinindosen über den ganzen Tag oder über größere Teile des Tages ging offenbar zunächst von einem Italiener aus.

So wurde von Grassi im Jahre 1901 zur Malariabehandlung das Esanophele empfohlen, „eine gelungene, empfehlenswerte pharmazeutische Komposition von schon erprobten, gut bekannten Arzneimitteln", wie er es nennt. Die Hauptbestandteile dieses Mittels sind: Chinin, Eisen und Arsen. Das Rezept für Esanophele, wie es auf den Flaschen, die in den Verkehr gekommen sind, angegeben ist, lautet:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Rp. | Bis. | Chinin | 0,1 |
| | Acid. | Ars. | 0,001 |
| | Citr. | Ferr. | 0,03 |
| | Est. | Veg. Am. | 0,15 |

Zur vollständigen Kur gehören zwei solcher Flaschen, die je 45 Pillen enthalten. Diese 90 Pillen sollen so gegeben werden, daß sie in 15 Tagen verbraucht sind. Er gab bei Erwachsenen

6. Pillen täglich, was einer Chiningabe von 0,6 gr. entspricht, und zwar je 2 Pillen um 5, 8 und 11 Uhr. Zuweilen wurde diese Behandlung auch 23 Tage lang durchgeführt. Bei Kindern wurden von 4—8 Jahren 3 Pillen, bei solchen von 8—15 Jahren 4 Pillen und über 15 Jahre 6 Pillen täglich auf die Dauer von 15 Tagen, zwischen 5 und 9 Uhr morgens verabreicht.

Wenn am 15. Tage die intensive Kur beendigt ist, müssen alle Individuen die prophylaktische Behandlung (Nachbehandlung) im engeren Sinne beginnen, also mit einer täglichen Dosis im Verhältnis zum Alter und (nach theoretischem Urteil) genügend zur Verhütung neuer Infektionen und Recidive fortfahren.

Diese tägliche normale Dosis, die immer am frühen Morgen zu nehmen ist, soll betragen:

A. für Kinder von 4—8 Jahren $^1/_2$ Pille täglich,
B. für Kinder von 8—15 Jahren 1 Pille täglich,
C. fur Erwachsene über 15 Jahre $1^1/_2$ Pillen täglich.

Den Hauptwert dieser Methode legt Grassi dem Arsengehalt bei, durch welchen das Esanophele auch in Fällen, bei denen sich das Chinin wirkungslos erwies, gute Resultate gebracht habe. Schon vor Grassi wurde von einigen Autoren darauf hingewiesen, das Arsen, wenn Chinin ohne Erfolg sein sollte, zu gebrauchen. So soll es nach Durham auf die sexualen Formen einwirken. Inwiefern diese Behauptung berechtigt ist, werden wir im folgenden sehen. Grassi behandelte einige hundert Kranke mit diesem Esanophele und die Erfolge, die er damit erzielte, sowohl was die Unterdrückung der Fieberanfälle, als auch die Vermeidung von Recidiven betrifft, schienen die Empfehlung des Mittels zu rechtfertigen.

Die Vorteile des Esanophele (es ist leicht zu nehmen, bewirkt geringe Nebenwirkungen) gegenüber dem Chinin (1,0 gr.), verbunden mit dem guten Resultat, bestimmten auch das Hamburger Seemannskrankenhaus und Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten, damit Versuche anzustellen. Sie hatten aber ein weniger günstiges Resultat als Grassi: es traten in einer größeren Anzahl von Fällen Recidive auf, die freilich nur ausnahmsweise längeren Widerstand leisteten. Da das Esanophele aber die Wirkung des nach Koch's Vorschrift gegebenen Chinins nicht erreichte, blieb es denn bei den wenigen Versuchen. Aehnliche Ergebnisse veröffentlichten auch andere Autoren.

Daß Eisen und Arsen keine Wirkung auf Malariafieber haben, beweist Celli. Die günstigen Ergebnisse Grassi's sind nach seinen Versuchen allein den kleinen Chinindosen bei der Esanophelemedikation zuzuschreiben. Er schreibt: Mit den täglichen Einnahmen von kleinen Chinindosen kann man die beste medikamentöse Wirkung gegen Malaria erzielen. Alle Mixturen, Pillen aus Chinin,

Eisen und Arsen sind weit entfernt, unfehlbare Mittel gegen Malaria zu sein, nur Charlatane können sie als solche ausschreien. Sie wirken nur, wenn sie überhaupt wirken, wegen des Chinins, das sie enthalten.

Ferner schrieb Celli in seiner neuen Arbeit: „Die Malaria in Italien im Jahre 1903":

„Dr. Gobbato und einige unserer Mitarbeiter bestätigen nochmals, daß ebenso wirksam, wie Chinin-Eisen-Arsen, das Staatschinin ist, d. h. alle beide nur bis zu einem gewissen Grade. Daraus geht hervor, daß die gute Wirkung immer nur von dem spezifischen Heilmittel abhängt und nicht von den Zutaten Eisen und Arsen."

Seit 1899 hatte Celli verschiedentlich beobachtet, daß Malariakranke, die regelmäßig nach den ersten Fieberanfällen 2 gr. Chinin pro Tag 4 Tage lang, 1 gr. weiter 4 Tage lang und jeden 6. Tag 2 gr. einen Monat lang einnehmen, doch Recidive bekommen können.

In der Folgezeit ging er dazu über, die Behandlungsweise, bei der täglich kleine Dosen von 0,4—0,6 gr. Chinin gegeben wurden, anzuwenden. Die gute Wirkung dieser Medikation führt er auf die durch täglichen Chiningebrauch hervorgerufene Kumulativwirkung zurück. Manani u. a. stellten fest, daß z. B. nach 4—5 tägiger Einnahme von $^1/_2$ gr. die Menge des auf einmal im Blute zirkulierenden Alkaloides beinahe 1 gr. gewesen sei.

Die im Hamburger Institut angestellten, wenig zahlreichen Nachprüfungen dieser Celli'schen Methode ergaben, daß die Ergebnisse denen der Koch'schen Behandlung doch nachstanden. Nocht ging im Jahre 1905 deshalb dazu über, die Methode Koch's und Celli's bzw. Grassi's zu vereinen, indem er die Koch'sche Minimaltagesdosis und Nachbehandlung beibehielt, sie aber in kleine Einzelgaben (von 5 mal 0,2 gr.) zerlegte. Diese Methode wurde auch deswegen angewendet, da sich durch die Untersuchungen des Chemikers Giemsa herausgestellt hatte, daß die Ausscheidung des den Körper unzersetzt passierenden wirksamen Anteils des Chinins einer auf einmal gegebenen Dosis in der Regel in 6 Stunden den Höhepunkt erreicht und daß dabei im ganzen weniger Chinin ausgeschieden und mehr davon zu unwirksamen Umwandlungsprodukten aufgespalten wird, als wenn man dieselbe Chininmenge in mehrere Einzelgaben auf 12 Stunden verteilt. Die Ausscheidung wird auf eine längere Zeit verteilt und die Wirkung des Chinins wird auch verlängert. Diese Dosen von 0,2 gr. wurden innerhalb 8 Stunden verabfolgt, und zwar in zweistündigen Zwischenräumen um 7, 9, 11, 1 und 3 Uhr ohne Rücksicht darauf, ob der Fieberanfall im Beginn, Höhe oder Abfall sich befand. Erbrach der Patient eine Dosis, so bekam er sofort noch einmal die gleiche, so daß täglich niemals weniger als 1,0 gr. gegeben wurde. Zur Verhütung von

Recidiven setzte Nocht die Behandlung in der Weise fort, daß man, nachdem die ersten 5—8 Tage täglich 5 mal 0,2 gr. gegeben waren, Pausen von 3, 4, 5, 6, 7 und 8 Tagen nach je 3 aufeinanderfolgenden Chinintagen eintreten ließ; die Koch'sche Chinin-Nachbehandlung, die zwischen diesen Pausen je 2 Chinintage zu 1 gr. einschaltete, erwies sich als nicht ausreichend, weil dadurch Recidive auch nicht verhindert werden können.

Diese Methode erzielt nach Nocht in einer über mehrere hundert Fälle sich erstreckenden Statistik, die den Vergleich der beiden Methoden der Chinindarreichung bezweckte, annähernd gleich gute Resultate in bezug auf die Schnelligkeit des Schwindens des Fiebers und auf die Verhütung der Recidive. Die Behandlung mit kleinen wiederholten Dosen zeigte aber beträchtliche Vorzüge gegenüber der mit großen Einzeldosen.

Zunächst kann man mit der Nocht'schen Chinintherapie früher beginnen als mit der Behandlung nach Koch; man braucht nicht zu warten, bis die Temperaturkurve sich für die Chiningabe günstig gestaltet. Es ist dies von großer Bedeutung mit Rücksicht auf die Bildung der Gameten, die sich in um so stärkerem Maße zu vollziehen Gelegenheit hat, je länger mit dem Beginn der Chinindarreichung gewartet wird.

Ferner sind, wie reiche Erfahrung bestätigt hat, die Nebenwirkungen des Chinins bei der Verabfolgung in fraktionierter Dosis ganz erheblich geringer als diejenigen einer einmaligen großen Dosis.

Des weiteren sind die Malariakranken nicht in dem Maße, wie bei der Darreichung großer Dosen, der Schwarzwasserfiebererkrankung ausgesetzt. Durch ständige Kontrolle von Harn und Temperatur kann man ja bei Anzeichen von Schwarzwasserfieber das Chinin sofort aussetzen, noch bevor die ganze Tagesgabe verabreicht ist.

Es ist dies ein außerordentlich bedeutsames Moment, das zugunsten der Verabfolgung des Chinins in fraktionierter Dosis spricht.

Diese von Nocht gewonnenen Ergebnisse fanden von anderen Seiten reichliche Bestätigung, so daß die Methode der Chinindarreichung in fraktionierter Dosis weite Verbreitung gefunden hat. In den deutschen Kolonien fand sie Eingang — allerdings wurden an Stelle von 5 Gaben zu 0,2 gr. von manchen Autoren 4 Gaben zu 0,25 gr. empfohlen; die Wirkung soll die gleiche sein. Külz hat seine Erfahrungen mit der Nocht'schen Chinindarreichungsmethode mitgeteilt, Erfahrungen, die durchweg günstig lauten. Das Gleiche gilt von den Mitteilungen von Fisch und Schreiber.

Im Jahre 1905 hat Ufer unter der Leitung Nocht's eine Statistik veröffentlicht.

Insgesamt wurden 173 Fälle für große Dosen benutzt (1 gr. auf einmal), 135 Fälle für kleinere Dosen (5 mal 0,2 gr.). Die Recidive kamen bei großen Dosen (1 gr. auf einmal = Koch'sche Methode) in 16,7% und bei kleinen Dosen (5 mal 0,2 gr. = Nocht-sche Methode) in 12,5%.

Im gleichen Jahre (1905) hat Nocht selbst auch eine Statistik veröffentlicht.

Es wurden behandelt:

Mit 1 gr. Chinin, täglich auf einmal gegeben: 173 Fälle; in 5 Dosen je 0,2 gr. auf den Tag verteilt: 203 Fälle.

Die Behandlungsdauer betrug:

im Maximum 48 Tage, bzw. 24 Tage,
im Minimum 9 Tage, bzw. 8 Tage.
im Durchschnitt 21 Tage, bzw. 19 Tage.

Mit Fieberanfällen wurden aufgenommen:

163 Fälle, bzw. 180 Fälle.

Das Fieber schwand nach eintägiger Chininbehandlung:

in 26,4% der Fälle, in 45% der Fälle.

Das Fieber schwand erst nach zweitägiger Chininbehandlung:

in 31,9% der Fälle, in 40,5% der Fälle.

Das Fieber war nach dreitägiger Chininbehandlung noch nicht geschwunden:

in 4,3% der Fälle (6 Fälle von Tropica, 1 Fall von Tertiana).

in 2,8% der Fälle (4 Tropica, 1 Tertiana).

Malariaparasiten wurden im peripheren Blut nicht mehr gefunden — Gametenform nicht berücksichtigt — nach eintägiger Chininbehandlung:

in 28,6% der Fälle, bzw. in 35,8% der Fälle.

Nach mehr als zweitägiger Chininbehandlung noch vorhanden:

in 25,8% der Fälle, bzw. in 16,4% der Fälle.

Recidive wurden bekannt bei geheilt entlassenen Patienten:

in 16,7% der Fälle, bzw. in 17,7% der Fälle.

„Die Malaria ist eine äußerst hartnäckige, schwer zu heilende, gefährliche Krankheit", sagte Stefan Rusnyak. Von 4000 Malariakranken, die er behandelt hat, waren — mit Ausnahme etwa eines Dutzends — alle Rückfälle nach früheren (1—2 Jahre alten und noch älteren) Infektionen. Darunter waren nicht wenige, die schon aus mehreren Spitälern als „geheilt" entlassen worden waren.

Unter den 500 mit der Nocht-Kur behandelten Fällen hat er bei 260 Recidive erlebt; das ist fast genau die Hälfte. Die Recidive erfolgten bei 200 Fällen noch während der Kur, bei den übrigen 60 erst nachher, innerhalb der erwähnten 4 Wochen. Bei 181 hat er die Nocht'sche Kur gleich nach dem Recidiv von Anfang an wieder-

holt, hat aber damit wenig Erfolg gehabt; denn bei fast allen traten die Recidive noch schneller auf als bei der ersten Kur, wo die 4—5 tägigen Pausen bei den zu Recidiven neigenden Fällen anscheinend nicht vertragen werden. Dagegen hat er beobachtet, daß die Stundeneinteilung des Nocht'schen Schemas manchmal versagt, und zwar gewöhnlich bei Fällen, die ihre Anfälle in den frühen Morgenstunden bekommen; bei solchen muß die Originalvorschrift abgeändert und mit der Chinindarreichung eventuell am Nachmittag begonnen werden. Das Chinin wurde in der Dosis von 0,2 gr. 5 mal täglich von 6 Uhr morgens an zweistündlich gegeben, wurde 10 Tage fortgesetzt und dann 2 Tage Pause, 2 Tage Chinin; 3 Tage Pause, 2 Tage Chinin; 4 Tage Pause usw. bis 8 Tage Pause und zuletzt noch 2 Tage Chinin.

Die Erfolge dieser Behandlung sind also, wie aus den vorstehenden Zahlen ersichtlich, anscheinend nicht besser als diejenigen der Nocht'schen Behandlungsmethode. So glaube er, wenn man die Beobachtungsdauer auf längere Zeit ausdehnen würde, wären die Erfolge noch geringer. In einem allerdings viel kleineren Material fand Ufer 12,5% Rückfälle bei der Nocht'schen Behandlung. Daß seine Erfahrungen noch schlechter sind, hat mehrere Gründe. Vor allem waren es schon lange vorbehandelte hartnäckige Fälle, die Ufer in seiner Statistik verwendet hat.

Nach der Grundmann'schen Methode im Jahre 1918 richtete man bei jedem Malariaverdächtigen sofort nach der Aufnahme ins Krankenhaus stündliche Temperaturmessungen und zweistündliche Blutuntersuchungen auf Parasiten ein, um Zeit und Stunde des nächsten Anfalles vorauszubestimmen. Bereits 5 Stunden vor dem nächsten Anfall, d. h. zu einem Zeitpunkte, wo die Chromatinteilung im gefärbten Präparate ihrem Ende sich näherte, wurde mit der Chininbehandlung begonnen. Auf ein frühzeitiges Einsetzen der spezifischen Behandlung wurde deshalb Wert gelegt, weil die Erfahrung lehrt, daß die Dauerheilungsresultate um so besser sind, je frühzeitiger die Chininbehandlung vorgenommen wird. Auf diese Weise wird am besten einem Festsetzen der Parasiten in den inneren Organen und dem Entstehen von chininunempfindlichen Dauerformen vorgebeugt.

Die Behandlung begann am ersten Tage, wie oben angegeben, 5 Stunden vor dem zu erwartenden Anfalle und es wurden stündlich 0,3 gr. Chinin 6 Stunden hintereinander auf nüchternen Magen verabreicht. Am folgenden Tage wurde die gleiche Dosis 6 mal zweistündlich von morgens 7 Uhr an gegeben. Vom 3. Behandlungstage ab wurde an den Chinintagen 6 mal 0,2 gr. Chinin wie in den vorhergehenden Tagen eingenommen. Die Dauer der Chininbehandlung betrug mindestens 8 Wochen. Chinintage

waren der 3.—6., der 11.—13., der 22.—24., der 33.—35., der 44.—46., der 55.—57. Behandlungstag; durch das Einnehmen von Chinin an den angeführten kritischen Terminen (11.—13., 22.—24. usw.), an denen nach seinen früheren Darlegungen mit Vorliebe Nachschübe von Parasiten aus den Depots ins periphere Blut erfolgen, wurden Recidive verhütet. Durch die Konzentration der Chininwirkung auf den ersten Fieberanfall sollte erreicht werden, daß der maximale Chiningehalt des Blutes zeitlich mit denjenigen Entwicklungsstadien der Parasiten im Blute (Merozoiten und jüngere Schizonten- und Gametenformen) zusammenfällt, die dem Chinin gegenüber am empfindlichsten sind. Die Anwendung großer Chinindosen (1,8 gr. pro die) am 1. und 2. Behandlungstag hatte den Zweck, die Fieberanfälle und die Plasmodien im Blut möglichst schnell zum Verschwinden zu bringen.

An den chininfreien Tagen wurden gewöhnlich 3 mal 5 Tropfen Sol. Fowleri innerlich verabreicht. Die Arsenmedikation diente zur Bekämpfung der sekundären Malariaanämie, hatte aber keinen Einfluß auf die Parasiten. Sie war weder imstande, die Parasiten abzutöten, noch vermochte sie, die Chininfestigkeit von Tertiana zu brechen und sie für Chinin zu sensibilisieren. Außer der medikamentösen Behandlung erhielten die Kranken Ruhe und eine kräftige Ernährung, um den Körper in seinen natürlichen Abwehrmaßnahmen zu unterstützen.

Die Erfolge bei Tertiana waren recht gut: 24 Stunden nach Einsetzen der Chinintherapie waren bei allen Fällen die Parasiten aus dem Blute verschwunden. Keiner bekam, trotz der hohen Chinindosen, Nebenwirkungen. Nur zwei chronische, früher bereits erfolglos mit Salvarsan-Chinin behandelte Fälle erkrankten an Recidiven. Daß diese Fälle einer nach allen Regeln der Kunst gehandhabten internen Chininkur trotzten, ist nichts besonderes. Es gibt eben, wie jeder erfahrene malariabehandelnde Arzt weiß, genug Malariafälle, die sich unseren bis heute bekannten Spezifica gegenüber resistent verhalten. Jedenfalls stellt nach den Erfahrungen von Grundmann die stomachale Chinintherapie auch heute noch, wo man versuchte, diese altbewährte Tertianabehandlungsmethode durch die neuen Behandlungsmethoden mit Salvarsan, Optochin und parenteraler Chininzufuhr zu ersetzen, die souveräne Behandlungsmethode der Tertiana dar.

Der Erfolg der innerlichen Chininbehandlung hängt in erster Linie von der Methodik der Darreichung ab. Diese Behandlungsmethode soll an Wirksamkeit der heute allgemein üblichen Nochtschen Methode überlegen sein. Seine Methode dürfte sich wegen der anfangs häufig zu wiederholenden Temperaturmessungen und mikroskopischen Blutuntersuchungen zur Anwendung im Kranken-

haus und im Lazarett eignen. Die Nocht'sche Methode wäre dort angezeigt, wo kein Thermometer und kein Mikroskop zur Verfügung stehen.

Im Jahre 1917 sah Teichmann bei Malariakranken, die ohne Chininprophylaxe ganz frisch erkrankt waren, durchweg prompte Heilung durch Chininkur nach dem Nocht'schen Schema. Nach längerer Chininprophylaxe erkrankte Fälle dagegen verliefen fast immer anders.

A) Bei einer ersten Gruppe erfolgte nach anfänglichem Verschwinden, das Neuauftreten von Parasiten, sogar an Tagen, wo die Patienten unter Chininwirkung standen.

B) Bei einer zweiten Gruppe traten meist in einem längeren Intervall der Nachkur, manchmal aber schon am ersten chininfreien Tage, wieder Parasiten (mit oder ohne Fieberanfall) im Blute auf, sie verschwanden mit dem Neueinsetzen der Chininhauptkur.

C) Bei einer dritten Gruppe verschwanden die Parasiten auch unter intensiver Chininzufuhr überhaupt nicht mehr aus dem Blute.

Die Ursachen hierfür sieht T. in der langen Ausdehnung des prophylaktischen und des dann unter den besonderen Verhältnissen wochen- und monatelang ausgedehnten therapeutischen Chiningebrauches, welcher zu einer Chiningewöhnung des Körpers und damit zu einer Herabsetzung oder gar fast völligen Aufhebung der spezifischen Chininwirkung führt.

Vergleichende Untersuchungen bei chiningewöhnten Kranken und solchen, welche Chinin noch nie oder in geringer Menge oder vor längerer Zeit genommen hatten, ergaben folgendes:

1. Im Blute Chiningewöhnter ist nach einem bestimmten Zeitraum Chinin nicht mehr oder nur in Spuren nachweisbar, während bei Nichtgewöhnten noch deutliche, größere Mengen vorhanden sind.

2. Die Kontrolle der Ausscheidung des Chinins durch den Urin ergibt, daß bei Chiningewöhnten eine anfänglich geringere Menge durch den Urin abgesondert wird, die Ausscheidung später einsetzt und viel früher beendet ist als bei Nichtgewöhnten.

3. Fortlaufende Kontrolle der Chininausscheidung im Verlaufe einer internen Chininkur bei demselben Kranken zeigt, daß von Tag zu Tag die Menge des im Harn ausgeschiedenen Chinins geringer wird und daß schließlich bei einzelnen tageweise Chinin überhaupt nicht mehr zur Ausscheidung kommt.

4. Durch allmähliche Steigerung der Dosen im Verlaufe einer Kur gelingt es, die Ausscheidung durch den Harn annähernd auf der gleichen Höhe zu halten.

Zwecks Erzielung einer keimtötenden Wirkung muß nach T. im Blute eine gewisse Konzentration des Chinins („Chininspiegel") erreicht werden. Die lange Chininprophylaxe führt aber dazu, daß

allmählich immer geringere Chininmengen zu freier Wirkung gelangen.

Es liegt hier nur eine scheinbare Chininfestigkeit der Malariaparasiten vor; diese sind wohl chininempfindlich, aber die freien Chininmengen im Blute sind zur Abtötung unzureichend, da die Leber bei fortgesetzter Chininzufuhr immer größere Chininmengen abzubauen vermag.

Demgemäß hält es Teichmann für erforderlich, im Verlaufe der Nocht'schen Kur die Tagesdosen etwas zu steigern, und kommt zu folgendem Schema:

Hauptkur: 3 Tage 4 mal 0,3 = 1,2 gr. Chinin hydr.
3 Tage 5 mal 0,3 = 1,5 „ „ „
4 Tage 6 mal 0,3 = 1,8 „ „ „

Nachkur: 1 Tag 1,8 gr. Chinin hydr., 2 Tage Pause,
2 Tage 1,5 „ „ „ 3 „ „
2 Tage 1,2 „ „ „ 4 „ „
2 Tage 1,2 „ „ „ 5 „ „
6 mal wiederholt.

Diese gilt für Chinin-Nichtgewöhnte. Bei Gewöhnten wendet Teichmann die sogenannte intermittierende Kur an. Unter Berücksichtigung des Umstandes, daß die Chiningewöhnung im Laufe mehrerer Wochen wieder abklingt, lautet das Schema:

2—4 Wochen Pause, je nach dem größeren oder geringeren Grade der Chiningewöhnung.

10 Tage Chininkur, wie die obige Hauptkur, 8 Tage Pause.
10 Tage Chininkur, „ „ „ „ 10—12 Tage
10 Tage Chininkur, „ „ „ „ Pause.

Dann Nachkur nach Nocht und dann noch 6 Wochen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeder Woche 1,2 gr. Chinin hydr.

Eine Schädigung durch die Chinin-Pause soll bei der hier in Betracht kommenden chronischen Malaria nicht zu befürchten sein, eventuell empfiehlt Teichmann bei Fieberanfällen während der Pause Neosalvarsan 0,45—0,6.

III. Die Anwendung kleiner Dosen (bis zu 0,2 gr.) in kleinen Intervallen; aber so oft über den ganzen Tag oder auch über die Nacht verteilt, daß Tagesdosen von 1—2 gr. erreicht werden.

Aus $2\frac{1}{2}$jähriger Marokkoerfahrung empfehlen die Verfasser Job und Hirtzmann im Jahre 1917 die Gabe von Chinin in verteilten Dosen nach folgendem Schema:

1. Woche 6 Tage 6 mal 0,25 gr. Chinin hydr.
2. „ 5 Tage 6 mal 0,25 „ „ „
3. „ 4 Tage 4 mal 0,25 „ „ „
4. „ 3 Tage 4 mal 0,25 „ „ „

Gerühmt wird die bessere Resorption und Parasitenwirkung bei geringeren Chinin-Nebenwirkungen.

Im Jahre 1920 empfahl der amerikanische Arzt Ochsner eine Anwendungsweise des Chinins gegen Malaria wie folgt:

1. Am Abend vor Beginn der Behandlung ist ein Abführmittel, am besten Rizinusöl zu geben, um den Darm zu reinigen, so daß das Chinin gut resorbiert werden kann.

2. Während der Behandlung wird der Patient durch kräftige Suppen, welche reichlich Reis, Gerste, Gemüse usw. enthalten, ernährt.

3. Während 48 Stunden erhält der Patient zweistündlich Tag und Nacht 0,15 gr. Chinin und trinkt $^1/_4$ Liter heißes Wasser nach, um sofort die Lösung des Chinins zu bezwecken.

4. Die nächsten 6 Tage und Nächte, also vom 3.—8. Tage, wird absolut kein Chinin gegeben, um die Sporen in der Entwicklung nicht zu hindern.

5. Am 8. Tag wird nochmals ein Abführmittel gegeben, und am 9. und 10. Tag gibt man wieder zweistündlich 0,15 gr. Tag und Nacht, wobei immer $^1/_4$ Liter heißes Wasser nachgetrunken wird.

6. Vom 3.—8. Tag einschließlich ist es gut, dreistündlich kleine Dosen Arsen zu geben.

7. Nach Beendigung dieser Kur gibt man einige Wochen lang ein Tonikum und schützt den Patienten vor infizierten Mücken.

Diese Methode kann bei jeder Form der Malaria mit demselben Vorteil angewendet werden und hat sich auch bei allen Formen erfolgreich gezeigt.

Es ist nun freilich möglich, daß es Fälle geben kann, in denen latente Sporen sich während der Zeit zwischen dem 2. und 9. Tage gar nicht entwickeln und in diesem Fall am 9.—10. Tage nicht durch Chinin zerstört werden können, aber unter Hunderten von Fällen ist dieses bei Ochsner nie vorgekommen; sollte es doch einmal vorkommen, müßte man freilich die Kur wiederholen.

Diese Methode hat Ochsner schon im Jahre 1917 an mehreren hundert Patienten geprüft und er hat immer dieselben guten Erfolge erzielt. In Mexiko hat man im ganzen Staate diese Methode angewendet. Ochsner hoffte den Malariakranken in Deutschland damit auch eine schnellere Heilung gewährleisten zu können.

Oswald Urchs (1925) beobachtete im ganzen 59 Fälle mit der Chinin-Darreichungsmethode nach Ochsner. Nur bei neun

Fällen konnte der Anfall gleich kupiert werden. In allen anderen Fällen wirkte er sich aus und kehrte mit auffallender Regelmäßigkeit am nächsten Tage wieder. Es scheint, daß sich die Methode Ochsners bei der Nachprüfung durch Urchs nicht bewährt hat. Vielleicht liegt es daran, daß die von Ochsner vorgeschlagene Einzeldosis zu gering ist.

Im Jahre 1922 hat Max Reh wieder eine ähnliche Methode wie Ochsner vorgeschlagen, nur verlängert er die Chinintage und erhöht die Chinindosen. Hier wurde das Chinin $2\,^1/_2$ Tage lang tags und nachts ebenso zweistündlich gegeben; aber in Dosen von 0,2 gr. Wiederholung dieser Prozedur nach 1—2 Tagen Pause. Anschließend 15 Tage lang Arsenchininpillen. Während dieser Zeit am 5. und 6., 10. und 11. Tage vormittags je 0,2 gr. Chinin, so daß an diesen Tagen die Tagesdosis von 0,6—1,0 gebraucht wird. Dieses Schema, bestehend aus zwei Chininperioden und einer Arsenchininperiode, läßt sich variieren. Erfolgen Tertianaanfälle morgens, so betont man die nächtlichen Dosen (3 Nächte, 2 Tage), und umgekehrt.

Beobachtungen über das tageszeitliche Verhalten hartnäckiger Recidive führten schließlich zu folgender Hypothese: Auch bei frischen Erkrankungen haben nicht alle Parasiten gleiche Teilungszeit. Neben den Vertretern derjenigen Entwicklungsphase, die infolge ihrer Massenhaftigkeit den charakteristischen Anfall hervorruft, finden sich mehr oder weniger Parasiten, welche zu anderer Tageszeit ihre Teilung durchmachen, jedoch infolge ihrer geringen Zahl weder mikroskopisch noch durch charakteristische klinische Zeichen sich bemerkbar machen. Gerade diese Nebenphasen erfordern eine längere Ausdehnung der Nochtkur, da sonst in der Zeit ihrer größten Verwundbarkeit eine ungenügende Chininkonzentration im Blute vorhanden ist, welche lediglich entwicklungshemmend wirkt. Erst durch ante- oder postponierende Entwicklung fallen sie später dem Chinin zum Opfer. War diese Hypothese nicht von vornherein abzulehnen, so mußte eine kurze Behandlung von Erfolg sein, welche im Beginn tagelang dauernd die notwendige Chininkonzentration aufrecht erhielt. Die unter diesem Gesichtspunkt erdachte Behandlung suchte Max Reh aus empirischen Gründen zu unterstützen durch Verabreichung von Arsenchininpillen (Chinin hydr. 10,0 Acid ars. 0,2 auf 90 Pillen; 3 mal 2 davon nach den Mahlzeiten).

Die Höhe der Tagesgabe wurde im Krieg vielfach erörtert; unter dem Eindruck häufig beobachteter Chininresistenz ging das Bestreben dahin, die Tagesgaben auf 1,5 und 2 gr. zu steigern. Diese Steigerung über das Gramm hinaus bringt nach Heinrich Werner's Erfahrungen im Jahre 1920 wenig oder keinen Nutzen.

Um die Parasiten und mit ihnen das Fieber zum Schwinden zu bringen, genügen im Gegenteil sehr häufig noch kleinere Dosen als 1 gr.; oft kann man mit $^1/_2$, ja $^1/_3$ gr. Chinin in wenigen Tagen Entfieberung und Verschwinden der Parasiten aus dem peripheren Blute bewirken.

Der gleichen Erwägung wie die Steigerung der Tagesdosen entsprang während des Krieges das Bestreben, diese Tagesmenge ungeteilt zu verabreichen; es haben sich aber keine wesentlichen Vorteile gegenüber der Anfangsbehandlung mit Grammtagesgaben in fraktionierter Darreichungsform ergeben. Mehr Erfolg verspricht nach Heinrich Werner's Erfahrungen im Tropeninstitut die Steigerung der Nachbehandlung in der Form, daß statt der zwei aufeinanderfolgenden Chiningaben, die die Grundlage der üblichen Chinin-Nachbehandlung bilden, zwei aufeinanderfolgend verordnet werden, so daß viertägige Pausen zwischen den Chinintagen eintreten. Zugleich empfiehlt sich in diesen Fällen die Ausdehnung der Nachbehandlung auf 3 Monate statt der üblichen zwei.

Bei der Anfangsmedikation begnügt sich H. Werner mit einer möglichst schonenden Chininkur und gibt nur so viel als eben nötig ist, um die Fieberanfälle zu beseitigen. Die Kur besteht aus einer Hauptbehandlung mit 3—8 Chinintagen und einer Nachbehandlung von 3 Monaten.

Es ist nicht zu leugnen, daß auch dieser Behandlungsart nicht selten Rückfälle folgen, aber sicher ist, dem Malariasiechtum bei dieser Medikation Herr zu werden. Man beobachtete gewöhnlich, daß bettlägerige Kranke bald zu ambulanter Behandlung geeignet sind.

### IV. Die Anwendung mehrfacher größerer Dosen in größeren Intervallen.

Die deutschen Tropenärzte Friedrich und Albert Plehn gaben in der 2. Auflage ihres Handbuches „Tropenhygiene" im Jahre 1906 den Rat, die erste Chinindosis von 1 gr. bei heruntergehender Temperatur, sobald diese 38° erreicht hat, zu verabreichen, und die nächste, je nach dem Charakter des Fiebers, 12 resp. 6 Stunden später; 12 Stunden bei einfachen Tertiana- und Quartanafiebern, 6 Stunden bei Fällen schwerer Malaria mit lang dauernden Anfällen. Zur Vermeidung von Recidiven lassen sie (ebenso wie zur Prophylaxe) nach jeder Malariaerkrankung noch mindestens 4 Wochen lang in 5tägigen Zwischenräumen je $^1/_2$ gr. Chinin nehmen. Wenn das Fieber in schweren Malariafällen länger als 36 Stunden dauert, soll man den Abfall

der Temperatur nicht abwarten, sondern trotz der hohen Temperatur die Chininbehandlung beginnen und mit großen Dosen von 1—1,5 gr. alle 6 Stunden bis zur Entfieberung fortsetzen. Ob diese Methode Plehn's weitere Verbreitung gefunden und gute Erfolge erzielt hat, habe ich leider nicht ermitteln können.

Im Jahre 1914 hat W. M. James einen Artikel über die Aetiologie der Malariarecidive veröffentlicht. Er glaubte, daß wir die Recidive bei Malaria nur darauf zurückführen müssen, daß sich die ungeschlechtlichen Generationen der Malariaparasiten im menschlichen Blute wieder erneuern, nachdem eine Gewöhnung der Parasiten an die zu kleinen Chinindosen im Anfang der Erkrankung eingetreten sei. Er rät daher mindestens 3 mal täglich etwa 0,5 gr. Chinin zu geben und hat bei dieser Dosierung des Chinins fast nie Recidive gesehen.

Ueber die Erfahrung eines halben Jahres an einer Malariastation berichtet Emanuel Sprecher (1918). Zunächst ging er bei der Behandlung grundsätzlich nach dem Nocht'schen Schema vor. Doch gelangte er nach und nach empirisch zur Ansicht, daß nach Anfällen größere Dosen angebracht sind. Er schaltet daher nach jedem Anfall (doch frühestens in achttägigen Pausen) drei verstärkte Tage (5 mal 0,5 gr.) ein. Dieses Verfahren hat sich in vielen Fällen bewährt und trotz der großen Dosen hat er nie störende Nebenerscheinungen gesehen.

Vergleichsweise hat er auch einer Gruppe von Patienten 1 gr. Chinin nicht fraktioniert früh auf nüchternem Magen gegeben. Doch mußte er bald den Versuch abbrechen, da sich Gehörsstörungen, Ohrensausen und leichte Benommenheit einstellten.

In der Zeitschrift „Therapie der Gegenwart" 1918 hatte J. Forschbach über die Methoden, die von Ziemann, Teichmann, Nocht herausgegeben wurden, Beobachtungen angestellt.

Forschbach änderte aber die Methode von Teichmann um und machte folgenden therapeutischen Vorschlag: Am 1.—3. Tage gebe man 2 mal 0,6 gr., am 4.—6. Tage 1 mal 0,6 gr. und 1 mal 0,9 gr. (um 7 und 9 Uhr früh), am 7.—10. Tage ließ er 2 mal 0,9 gr. nehmen.

Ebenso wie bei vielen Autoren ist auch die Befürchtung Forschbachs, die kleinen Dosen der Nocht'schen Kur könnten eine Chiningewöhnung der Parasiten herbeiführen, nicht ganz unberechtigt. Daher dürfte die Anordnung Teichmann's und Ziemann's empfehlenswert sein, bei chiningewöhnten Leuten sein erwähntes Schema erst in Anwendung zu bringen, nachdem man 2—4 Wochen pausiert hat. Sie können Fälle anführen, in denen nach Versagen des Nocht'schen Schemas diese Methode, soweit sie in der kurzen Beobachtungszeit diese durchführen konnten,

zum Ziele führte, wenn man auch nicht die theoretischen Begründungen Teichmann's und Neuschloß' für sicher halten möchte. Die Ziemann'sche Empfehlung, die Nebenwirkungen großer Chinindosen durch gleichgroße Gaben Bromkalium abzuschwächen, hat er aus eigener Erfahrung erprobt. Für die leichteren typischen Fälle aber scheint das Nocht'sche Verfahren seinen Wert behalten zu sollen.

An einem großen Krankengut (von Tausenden von Fällen) fand A. Brunner (1919) die von Koch, Nocht, Ziemann und Teichmann angegebenen Behandlungsverfahren wohl bei leichten unkomplizierten Fällen gut, während sie bei schweren, herabgekommenen, blutarmen Kranken oft versagen, ebenso bei solchen, deren Blutbild das Vorhandensein von massenhaften Parasiten zeigt. Ebenso versagen sie bei den ziemlich häufigen Mischinfektionen. B. empfahl daher eine neue Intensivbehandlung nach folgendem Schema:

1. Schwerste Malariafälle: Sofortige endovenöse Injektion von 0,6—1,0 gr. Chinin-Urethan oder Chinin kakodyl.
2. Schwere Fälle, fiebernd:
   a) bei Tropica: 3 mal täglich 1,0 gr. Chinin um 7, 2, 10 Uhr 3 Tage lang; dann 6 Tage Pause, dann wieder 3 Tage Chinin, am Tag je 3 gr., wieder 6 Tage Pause u. s. f., bis das Blutbild negativ wird. In den Pausen eventuell noch Arseninjektionen;
   b) bei Tertiana: 3 gr. Chinin täglich durch 4 Tage, dann 9 Tage Pause; dann wieder 4 Chinintage usw. bis zum Verschwinden der Parasiten.
3. Fieberfreie Fälle mit positivem Blutbefund: Behandlung wie zu 2.
4. Fieberfreie Fälle und latente Fälle ohne positiven Blutbefund: Reizdosenkur nach Cori mit Dosen von 0,05 gr. Chinin, hie und da auch 0,25 gr., eventuell Heranziehen zu Gartenarbeiten. Bei Auftreten von Fieber oder Parasiten im Blut: Behandlung wie bei 2.

Die großen Intervalle in der Chinindarreichung beruhen auf der Tatsache, daß die verschwundenen Plasmodien im Blute bei Tertiana frühestens am 9. Tage, bei der Tropica am 7. Tage wieder erscheinen.

V. Kombination einer großen Anfangsdose mit nachfolgenden fraktionierten kleinen Chinindosen.

Ueber die Kriegserfahrung in der Malariabehandlung berichtet 1917 Fritz Munk: Einerseits behielt er die Koch'sche Methode

bei, nämlich 1 gr. Chinin auf einmal etwa 4 Stunden vor dem Anfall bzw. beim Befund zahlreicher Teilungsformen zu geben und setzte dann die Behandlung mit Nocht'schen Gaben, auch beim Ausbleiben der Anfälle, die ersten 6 Tage fort. Andererseits wählte er die Tagesdosis für die ganze Kur etwas höher (1,2 gr.) und hielt in deren ganzen Verlauf statt 2 stets 3 Chinintage mit nur 3tägigen Pausen ein. Diese Behandlung wurde in allen Fällen bis zum 5. und 6. Tage nach dem letzten Fieberanfall bzw. nach dem letzten positiven Blutbefund durchgeführt. Beim Auftreten eines Rückfalles oder von Parasiten im Blut wird das Schema von vorne angefangen.

Außer der Chinintherapie verabfolgte er systematisch in allen Fällen Arsen und Eisen in der Form der Pilulae asiaticae, von 1—3 Stück steigend und am Schluß abnehmend. Durch diese Medikation wird die Chininwirkung sichtlich gehoben.

Im Jahre 1918 veröffentlichte der Wiener Dozent Dr. Arzt einige Richtlinien für die Therapie der Malaria: Seiner Ansicht nach ist es vorteilhaft, für die Peroraltherapie der Malaria zwei Formen zu unterscheiden, je nachdem, ob es sich um leichte oder schwere Fälle handelt.

a) Leichte Fälle von Malaria:

Trifft der Patient vormittags ein, wird ihm sofort 1 gr. Chinin hydr. verabreicht und er erhält die Nachmittagstherapie bereits in Dosis refracta.

Trifft der Patient nachmittags oder abends ein, erhält er ebenfalls sofort 1 gr. Chinin hydr., es entfällt aber dann die zweite Dosis zu 0,25 gr.

Bei der Therapie leichter Fälle ist die allgemeine Dosis 1,25 gr. Diese Tagesdosis wird auf 3 mal im Tag verteilt: vormittags 0,5 gr., nachmittags 0,25 gr., abends 0,5 gr. gegeben, und zwar bis zum 5. Tage nach dem letzten Fiebertage.

Durch diese Verteilung werden eventuell Nebenerscheinungen, die das Chinin verursacht, voraussichtlich im Laufe der Nachtstunden verschlafen.

An diese Behandlung schließt sich eine 4tägige Chininpause an, der wieder eine 3tägige Chinintherapie mit 1,25 gr. Chinin hydr. täglich in gleicher Verteilung folgt.

b) Schwere Fälle von Malaria:

Auch in diesem Fall wird sofort nach der Einlieferung des Patienten 1 gr. Chinin auf einmal gegeben.

Die Dosis refracta aber dann höher (2 mal 0,5 gr.), so daß eine Tagesdosis von 2 gr. erreicht wird. Auch am 2. und 3. Tage

werden noch 2 gr. Chinin, und zwar 4 mal 0,5 gr. auf den Tag verteilt, gegeben. Vom 4. Tag ab werden nun nur 1,25 gr. Chinin (vormittags 0,5 gr., nachmittigs 0,25 gr., abends 0,5 gr.) verabreicht, bis das Fieber verschwindet. An den letzten Fiebertag schließen sich noch 5 Chinintage zu 1,25 gr. Chinin, in 3 Dosen auf den Tag verteilt, an. Dann kommen 4 Tage Pause, darauf 3 Chinintage zu je 1,25 gr. Chinin, so daß sich die ganze Kur auf mindestens 6 Wochen erstreckt.

Sobald es der Zustand des Kranken erlaubt, ist an die intravenöse Therapie die perorale anzuschließen. Die längere intravenöse Chinintherapie ist solange gestattet, als die Indikationen (Koma, Erbrechen) bestehen, jedoch immer mit einer peroralen Therapie zu beenden.

Handelt es sich bei Malariakranken mit Indikation für die Chininjektionstherapie gleichzeitig um Herzschwäche, so ist zweckmäßig Chinin-Urethan 0,5 gr. gleichzeitig mit einer größeren Menge physiologischer Kochsalzlösung als Infusion zu verabreichen.

Da die Malaria meist mit allgemeiner Körperschwäche und Blutarmut einhergeht, ist es zweckmäßig, nach Ablauf der ersten fieberfreien Woche gleichzeitig mit der Chininkur auch eine Arsenkur einzuleiten.

Im Jahre 1918 empfahl E. Klemperer die Schnütgensche Methode.

Nach Schnütgen's Meinung soll das Chinin in der Regel innerlich in Höhe von 1,2 gr. genommen werden. Darüber hinaus zu geben, ist überflüssig und hat stärkere Nebenwirkungen zur Folge. Die Tagesmenge wird zweckmäßig in Einzelgaben von 0,3 gr. mit zweistündigen Abständen gegeben, nach dem letzten Fiebertage noch 5 Tage lang; dann soll man eine 4tägige Pause folgen lassen und darnach zwischen 3tägiger Chininbehandlung und 4tägigen Pausen abwechseln.

Bei Malaria tropica oder ganz schwerer Malaria tertiana sind in den ersten 2—3 Tagen oft größere Dosen von Chinin empfehlenswert. Man gibt bis zu 2 gr. täglich und zwar 1,2 gr. innerlich und den Rest intramuskulär. Man spritzt in solchen Fällen am besten Urethan-Chinin, bei Tropenfieber in den ersten Tagen 2 mal täglich 1 gr. Chinin, in die Gesäßmuskeln. Bei Tropenfieber mit stärkerer Beteiligung des Gehirns und bei sehr hohem Fieber (41 °—42 °) spritzt man in die Vene 0,5 gr. Urethan-Chinin, verdünnt mit 10—20 ccm blutwarmer 0,9 %iger Kochsalzlösung; diese Gabe genügt oft zur augenblicklichen günstigen Beeinflussung der Krankheit, aber bei Aufhören der Lebensgefahr greift die gewöhnliche Chininbehandlung Platz.

## Ergebnisse der geschichtlichen Untersuchung der bisherigen Chininbehandlung der Malaria.

Wie aus der vorstehenden Beschreibung zu ersehen ist, konnten wir die bisher verwendeten Verfahren der Chininbehandlung der Malariakranken in fünf Gruppen einteilen:

Die von uns in **Gruppe I** aufgeführten Verfahren sind dadurch gekennzeichnet, daß sie eine einmalige große (oder zweimalige nur wenig kleinere) Chiningabe zu einer bestimmten Zeit (4—6 Std.) vor dem zu erwartenden neuen Fieberanfall verabfolgen. Als Dosis werden dazu 0,5—1,5 gr. Chinin verwendet, nach Robert Koch mindestens 1,0 gr. Diese Verordnung wird in der 1. Woche entweder täglich 1 mal oder (noch seltener!) vor jedem neu zu erwartenden Anfall wiederholt, später nur noch in Pausen von 3, 4, 5 und endlich 7 Tagen; nach diesen größeren Zwischenräumen wird nach R. Koch das Chinin stets an zwei aufeinanderfolgenden Tagen gegeben. Die Schwierigkeiten dieser Behandlung bestehen in der Wahl des bestgeeigneten Zeitpunktes und in der Entscheidung über die Dauer der Durchführung. Ein offenkundiger Nachteil besteht darin, daß lästige oder gar gefährliche Nebenwirkungen der großen Einzeldosen nicht immer zu vermeiden sind. Die mit dieser Anwendungsweise erzielten Erfolge dürfen wohl als ziemlich gut bezeichnet werden; gelegentliche Versager und die Schwierigkeiten und die Nachteile des Verfahrens wurden aber doch so erheblich eingeschätzt, daß wieder das Bedürfnis nach einer Aenderung der Methode hervortrat.

Die Folge war die Wiedereinführung der Chininanwendung in mehrfachen kleinen Tagesgaben ohne Rücksicht auf die Zeit des Anfalles, also gerade die Darreichung in der fieberfreien Zeit (unsere **Gruppe II**). Diese Methode wurde in neuerer Zeit in Italien besonders von Celli und in Deutschland von Nocht ausgebildet. Nocht verwendete Einzelgaben von 0,2 gr., verteilte diese aber nicht über den ganzen Tag gleichmäßig, sondern in zweistündigen Zwischenräumen nur auf die Stunden von 7 Uhr früh bis 3 Uhr nachmittags, so daß eine Tagesdosis von 1,0 gr. erreicht wurde. In der 1. Woche wurde diese Behandlung konsequent durchgeführt; von der 2. Woche ab schaltete Nocht Pausen von 3—8 Tagen ein, die durch je 3 aufeinanderfolgende Chinintage getrennt wurden. Die Erfolge waren mindestens ebenso gut wie diejenigen der Koch'schen Behandlung (mit täglich einmaliger größerer Gabe); die Vorteile bestanden in der Möglichkeit des frühen Behandlungsbeginnes und in der Verminderung von Nebenwirkungen.

In der **Gruppe III** haben wir die Verfahren aufgeführt, die kleine Einzeldosen über den ganzen Tag verteilen bis zu Tagesdosen von 1—2 gr. Mit diesem Verfahren haben einige Autoren allem Anschein nach befriedigende Erfolge erzielt; von den bisherigen Nachprüfern konnte aber die Regelmäßigkeit einer günstigen Wirkung nicht eindeutig bestätigt werden. Bei der gegebenen Sachlage kann man kaum annehmen, daß dieses Verfahren den vorhergenannten Verfahren (Gruppe I und II) überlegen wäre.

Die **Gruppe IV** enthält die Verfahren, welche täglich mehrere größere Einzeldosen von Chinin in größeren Intervallen verwenden.

So empfahlen die Gebrüder Plehn fortlaufend bis zu völliger Entfieberung je 1 gr. Chinin zu geben und zwar bei einfachem Tertian- und Quartanfieber in Pausen von zwölf Stunden, bei schwerer Malaria in Pausen von 6 Stunden!

W. M. James glaubt durch täglich dreimalige Gaben von 0,5 gr. Chinin Recidive fast ganz vermeiden zu können.

Sprecher verordnete nach Rückfällen regelmäßig drei Tage lang 5mal täglich 0,5 gr. Chinin; er hat dabei nie störende Nebenerscheinungen, aber gute Dauerwirkungen gesehen.

Forschbach verwendet am ersten bis dritten Tage 2mal 0,6 gr., steigert dann aber die Chinindosen vom vierten bis zum zehnten Tage bis auf 2mal 0,9 gr. täglich. Das Nochtsche Verfahren möchte er nur für die leichteren typischen Fälle reservieren.

Brunner empfahl auf Grund sehr zahlreicher ähnlicher Erfahrungen eine neue Intensivbehandlung der Malaria: bei Tertiana verordnete er vier Tage lang 3mal täglich 1 gr. Chinin in sieben- bis achtstündigen Pausen, dann nach 9 Tagen Unterbrechung wieder vier ebensolche Chinintage, und setzte dies Verfahren fort bis zum Verschwinden der Parasiten.

Alle diese unter IV genannten Verfahren haben offenbar besonders gute Dauererfolge erzielt, namentlich in den schwereren Krankheitsfällen.

In der **Gruppe V** haben wir die Behandlungsversuche vereinigt, welche die Verwendung einer großen Anfangsdosis mit nachfolgender fraktionierter Darreichung kleiner Chinindosen kombinierten. Ein Teil dieser Verfahren beginnt die Kur nach der Methode von Koch mit täglich einmaligen Dosen von 1 gr. Chinin, um dann zur Verteilungsweise von Nocht überzugehen. Von einigen Autoren wurden dabei aber auch die Einzelgaben erhöht, so daß eine Tagesdosis von 1,2—2 gr. erreicht wurde. Die

mitgeteilten Erfolge sind nicht irgendwie hervorragend; Rückfälle wurden nicht verhindert.

Betrachten wir an Hand dieser 5 Hauptgruppen die bisher in der Chininbehandlung der Malariakranken eingeschlagenen Wege, so muß man gestehen, daß eine wirklich vollbefriedigende und allseitig anerkannte Methode der Chininanwendung trotz der nun schon hundertjährigen Erfahrungssammlung noch nicht gefunden ist.

In erster Linie fallen erhebliche Unterschiede in den vorgeschlagenen Arzneidosen auf. Während man lange Zeit Tagesdosen von 1 gr. Chinin nicht überschreiten zu dürfen und auch damit auskommen zu können glaubte, so auch in den viel erprobten Verfahren der deutschen Forscher Koch und Nocht, gelangten die späteren Nachprüfer mehr und mehr zu der Ansicht, daß diese Begrenzung der Arzneizufuhr nur für die leichteren Krankheitsfälle ausreiche, daß dagegen in vielen schwereren Fällen eine Steigerung der Dosen bis zu Tagesmengen von 1,5 und 2,0 gr. Chinin nötig sei.

Noch weit größere Unklarheit herrscht nun aber immer noch bezüglich der Beantwortung der Frage nach der zweckmäßigsten Art der Verteilung der Chiningaben. Die ursprünglichen Bemühungen, die Behandlungszeiten vornehmlich nach bestimmten Entwicklungsphasen der Parasiten einzustellen, haben sich als nicht genügend sicher durchführbar erwiesen. Man sah sich daher genötigt, die Dosen über die anfallsfreien Zeiten zu verteilen, aber auch dabei blieb das Bestreben vorherrschend, wenigstens zeitweise stärkere Konzentrationen des Chinins im Blute zu erreichen, um die Parasiten möglichst stark anzugreifen. Die Wirkung des Chinins auf den menschlichen Organismus wurde durchweg nur unter dem Gesichtswinkel der Vermeidung lästiger oder gefährlicher Nebenwirkungen betrachtet. Eine Beeinflussung des Kranken im Sinne einer heilsamen Umstimmung scheint in der Chininbehandlung der Malaria bisher überhaupt von keinem der Autoren erwogen worden zu sein. So erklärt es sich, daß in der Wahl der Intervalle immer wieder das von Nocht eingeführte Schema oder andere kleinere Intervalle überwogen und daß bisher nur verhältnismäßig wenige Forscher die Enführung größerer Intervalle von sechs und mehr Stunden versucht haben. Und doch gewinnt man bei kritischem Vergleich der Behandlungserfolge entschieden den Eindruck, daß gerade die in Gruppe IV zusammengestellten Behandlungsweisen, die ziemlich große Intervalle verwenden, besonders günstige Ergebnisse erzielt haben.

In eine systematische Prüfung der Frage nach der Bedeutung der Intervalle für die Ausnutzung geeigneter Reaktionsphasen des kranken Organismus ist man nach hundertjähriger Verwendung des Chinins bei der Malaria überhaupt noch nicht eingetreten. Nach Königer ist aber nicht zu bezweifeln, daß auch unsere sogenannten „alten Spezifika" wie das Quecksilber, das Chinin und die Salicylsäure, zu den unspezifischen Umstimmungsmitteln gehören, welche die Reaktionsweise des kranken Organismus ändern. Da nun nicht nur die betreffenden Kuren im ganzen, sondern auch schon alle Einzelgaben der Mittel eine solche umstimmende Wirkung ausüben, so gewinnen die Intervalle, die zwischen die einzelnen Gaben des Mittels eingeschaltet werden, eine ganz besondere Bedeutung. Von der Größe der Intervalle hängt es vornehmlich ab, welche Reaktionsphase als Basis für die Weiterbehandlung ausgenutzt wird. Nach Königer muß man dem Chinin hinsichtlich der Intervalle eine Sonderstellung unter den antipyretisch wirkenden Substanzen deswegen einräumen, weil die primär beruhigende und hemmende Wirkung des Chinins durchweg bedeutend länger anhält als diejenige der anderen Antipyretika. Die Größe der Intervolle kann daher auch bei der kontinuierlichen Chininbehandlung von Fieberkranken gewöhnlich auf 8—12 Stunden erhöht werden. Interessant ist auch, daß die Chininwirkung auch von der H-Ionenkonzentration des Milieus abhängt und daß große Chinindosen besonders gut bei Hyperthyreoidismus vertragen werden. Nachdem sich nun auch in der Behandlung der Pneumonie das Chinin gerade in großen Intervallen (von etwa 12 Stunden) bewährt hat, liegt es gewiß nahe, diese Erfahrungen auch auf die Anwendung des Mittels bei Malariakranken zu übertragen.

Als Antwort auf die zu Beginn unserer Arbeit aufgeworfenen Fragen dürfen wir nunmehr aus unserer geschichtlichen Studie den Schluß ziehen, daß zwar schon viele Methoden der Chininanwendung bei Malariakranken erprobt und viele ansehnliche Heilerfolge damit erreicht worden sind, daß aber immer noch Wege zur Vervollkommnung der Anwendungsweise des Chinins bei Malariakranken und damit auch zur Verbesserung der Heilerfolge offen stehen. Wesentliche Fortschritte unserer Erkenntnis und unseres ärztlichen Könnens sind auch auf diesem Gebiete hauptsächlich von einer methodischen Ausnutzung der verschiedenen Größe der Behandlungsintervalle zu erwarten.

So dankbar wir es anerkennen müssen, daß die deutsche chemisch-pharmakologische Forschung uns in jüngster Zeit mit

der Herstellung des Plasmochins und des Atebrins noch stärker wirksame Heilmittel für die Behandlung von Malariakranken geschenkt hat, so ist damit doch kein Grund gegeben, die Chininbehandlung nun ganz aufzugeben. Vielmehr sollten wir nun erst recht an dem weiteren Ausbau einer zweckmäßigen Anwendungsweise dieses altbewährten und hervorragenden Arzneimittels arbeiten.

## Zusammenfassung:

Eine geschichtliche Untersuchung über die bisherige Entwicklung der Chininbehandlung der Malariakranken zeigt, daß trotz der unbestreitbaren zahlreichen glänzenden Heilerfolge dieser Behandlung eine vollbefriedigende und allseitig anerkannte Anwendungsweise des Chinins noch nicht gefunden ist.

Große Meinungsverschiedenheiten bestehen noch bezüglich der Höhe der notwendigen Dosen und zwar sowohl der Einzelgaben wie der Gesamttagesdosis.

Noch größere Unklarheit herrscht bezüglich der Wahl der Behandlungsintervalle. Die zweckmäßigste Größe der Intervalle zur Ausnutzung bestimmter Reaktionsphasen des Kranken ist überhaupt noch nicht systematisch untersucht. Die Mehrzahl der Autoren hat kurze Intervalle verwendet. In Analogie mit den Erfahrungen der Chininbehandlung, der Pneumonie u. a. sind größere Intervalle (von 6 und mehr Stunden) wahrscheinlich besser geeignet, um die umstimmende Wirkung des Chinins auf den kranken Organismus auch bei der Malariaerkrankung therapeutisch zu verwerten.

Von einer Weiterarbeit in dieser Richtung ist eine Klärung der noch umstrittenen Fragen der Anwendungsweise des Chinins bei Malariakranken zugleich mit einer Verbesserung und Sicherung der Heilerfolge zu erhoffen.

---

Zum Schluß erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Königer für die Anregung zu dieser Arbeit und für die freundliche Unterstützung bei ihrer Fertigstellung meinen ergebensten Dank auszusprechen.

## Literatur:


Arzt, D. L.: Richtlinien für die Therapie der Malaria. Wien. Klin. Wo. 1918.

Aufrecht: Die Therapie hartnäckiger Malariafälle. Berliner Klin. Wo. 1917.

Brunner, A.: Erfahrungen über Intensivbehandlung der Malaria im Hinterlande. Münchn. Med. Wo. 1919.

Boris Stratusky: Die Ergebnisse der Malariabehandlung nach verschiedenen Methoden. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 1924.

Celli: Die neue Malariaprophylaxe. Arch. f. Hyg. 1901, Bd. 40.

— —: Die Malaria in Italien im Jahre 1901. Arch. f. Hyg. 1902, Bd. 44.

— —: Die Malaria in Italien im Jahre 1902. Arch. f. Hyg. 1903, Bd. 48.

— —: Die Malaria in Italien im Jahre 1903. Arch. f. Hyg. 1904, Bd. 52.

— —: Die Malaria nach den modernen Forschungen.

Chomel, A. F.: Ueber die Fieber- und Pestkrankheiten. 1822.

Forschbach, J.: Die spezifische Therapie der Malaria. „Die Therapie der Gegenwart", 1918.

Fisch: Behandlung der Malaria mit fraktionellen Chinindosen. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 1909.

Grassi: Die Malaria. Studien eines Zoologen.

Grundmann: Ueber die Chemotherapeutische Versuche und über die diagnostische Behandlung der provokatorischen Typhusimpfstoffinjektion bei Malaria-Tertiana. Münchn. Med. Wo. 1918.

Griesinger: Infektionskrankheit. Virchows Handbuch d. spez. Path. u. Therapie, 1857.

Hasper, M.: Von der Behandlung der remittierenden, continuierenden und intermittierenden Fieber und deren Komplikationen. Die Natur und Behandlung der Krankheiten der Tropenländer. 1831.

Heffter: Handbuch der experiment. Pharmakologie. 1920.

Fischl, Dr. Viktor:
Schlossberger, Hans: Handbuch der Chemotherapie. 1934.

Hirtzmann u. Job: Un mode d'administration de la quinine dans la paludisme. Arch. Méd. et Pharm. milit. 1916, Bd. 66; Ref. u. Tropic. diescas. bull. 1917, Bd. 9. Arch. für Schiffs- und Tropenhyg. 1917.

Johannessohn, F.: Zur Geschichte des Chinins. Münchn. Med. Wo. 1931.

— —: Chinin, 1930.

James, W. M.: Ueber Aetiologie der Malaria-Recidive. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 1914.
Königer, H.: Krankenbehandlung durch Umstimmung. 1929. Leipzig, G. Thieme.
— —: Das Individualisieren und die Ueberwindung des Individuellen in der Krankenbehandlung. Aerztl. Beobachtungen, Erkenntnisse und Wegweisungen. 1933. Leipzig, G. Thieme.
Koch, R.: Berichte des Geh. Med.-Rates Prof. Dr. Koch über die Ergebnisse seiner Forschung in Deutsch-Ost-Afrika. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, Berlin 1898, Bd. 14.
— —: Zusammenfassende Darreichung der Ergebnisse der Malariaexpedition. Deutsche Med. Wo. 1900.
Külz: Behandlung der Malaria mit frakt. Chinindosen. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 1909.
Köhler, Reinhold: Handbuch der spez. Therapie. Tübingen, 3. Aufl. 1867.
Mannaberg: Malariakrankheiten. Spezielle Pathologie und Therapie von Nothnagel. 1899.
Munk, Fritz: Kriegserfahrungen bei Malaria. Berl. Klin. Wo. 1917.
Nocht, B.: Die Behandlung der Malaria. Münchn. Med. Wo. 1921.
— —: Ueber Chinintherapie bei Malaria. D. Kolonialkongreß 1905.
— —: Die Malaria. Handbuch der Therapie v. Penzold u. Stützing. 1914, 1926.
— —: Ueber die Therapie der Malaria. Wien. Med. Wo. 1919.
— —: Ueber die Therapie der Malaria. Deutsche Med. Wo. 1909.
Ochsner, A. J.: Die Behandlung der Malaria. Wien. Klin. Wo. 1920.
Niemeyer: Lehrbuch der speziellen Pathol. und Therapie. 1861, Berlin, Hirschwald.
Plehn, F. u. A.: Die Malaria der Tropen. Tropenhyg. in Jena. 1906.
Pfeufer, C.: Zeitschrift f. rationelle Medizin, VII, VIII. Die Heilung des Wechselfiebers durch einmalige Darreichung des Chinins. 1849.
Roll, H. J. u. Reitler, R.: Beiträge z. Therapie der Malaria. Wien. Klin. Wo. 1919.
Ruszupak, Stefan: Die Erfolge und Ziele der Malariatherapie. Wiener Klin. Wo. 1918.
Reh, Max: Zur Behandlung der Malaria. Münchn. Med. Wo. 1922.
Seyferth, Carly: Erfahrung bei der Behandlung der Malaria, vor allem der Behandlung chininresistenter Fälle. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 1924. Wien. Kl. Wo. 1918.
Schreiber: Behandlung der Malaria mit frakt. Chinindosen. Arch. für Schiffs- und Tropenhyg. 1909.
Starkenstein: Die Chinarinde und ihre Alkaloide, zum 300 jährigen Jubiläum ihrer Einführung in den Arzneischatz. Sonderdruck aus Beitr. z. ärztl. Fortbildung, 9. Jahrg.
Sprecher, Emanuel: Beiträge zur Klinik und Therapie der Malaria. Wiener Klin. Wo. 1918.
Scher, von der: Zur Chininbehandlung bei Malaria. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 1902 u. 1903.
Teichmann: Klin. u. experimentelle Studien über die Chiningewöhnung des menschl. Körpers und die scheinbare Chininfestigkeit der Malariaplasmodien. Deutsche Med. Wo. 1918 u. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 1918.
Ufer: Ueber frakt. Dosierung des Chinins bei der Behandlung der Malaria, 1905.

Urchs, Oswald: Beobachtungen mit der Chinindarreichungsmethode nach Ochsner. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 29. 1925.
Werner, H.: Neuere Ergebnisse der Malariaforschung. Ergebnisse der neueren Medizin und Kinderheilkunde. 1911 u. 1920.
Ziemann, H.: Ueber Kriegsmalaria. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1924.
— —: Die Therapie des Wechselfiebers. Handb. d. spez. Pathol. u. Ther. Bd. 2, 1874, Leipzig.
— —: Handb. der Tropenkrankheiten, 1918.

## Lebenslauf.

Als Tochter des Fabrikbesitzers Shü-Chu Sun und seiner Ehefrau Schühz wurde ich am 5. Dezember 1910 in Wuki-ang (China) geboren. Von 1916 bis 1922 besuchte ich dort die Mädchen-Volksschule und trat dann in das Nan-Kiang-Gymnasium in Shanghai über. Im S. S. 1928 machte ich die Schlußprüfung.

Im W. S. 1929 bezog ich die Universität in Shanghai, um Medizin zu studieren. Am Ende des S. S. 1931 bestand ich die ärztliche Vorprüfung und am Ende des S. S. 1935 das Staatsexamen.

Am 5. Januar 1937 kam ich nach Deutschland und studierte in Erlangen weiter drei Semester Medizin, um die Doktorwürde zu erlangen.